

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑬日本国特許庁(JP)

⑭特許出願公開

⑫公開特許公報 (A)

昭54-46836

⑤Int. Cl.² 識別記号 ⑥日本分類 庁内整理番号 ③公開 昭和54年(1979)4月13日
A 61 K 31/43 ADZ 30 G 133.231 6667-4C
A 61 K 31/505// ADZ 30 G 133.42 6617-4C 発明の数 1
C 07 D 499/68 30 G 181.3 6365-4C 審査請求 未請求
(A 61 K 31/43 30 H 612
A 61 K 31/73) 16 E 61 6617-4C (全 5 頁)
(A 61 K 31/505
A 61 K 31/73) 6617-4C

⑭抗菌性組成物

⑯特 願 昭52-114021
⑯出 願 昭52(1977)9月22日
⑯発 明 者 石丸寿保
吹田市桃山台2-7, D-14
同 畑村真理子
大阪市東淀川区瑞光通4-34
同 新田孟

吹田市泉町5-23-2 東和荘
⑯発 明 者 畠中稔
高槻市天神町2-11-25
⑯出 願 人 財団法人産業科学研究協会
大阪市東区内本町橋詰町58-7
大阪商工会議所ビル大阪工業
会内
⑯代 理 人 弁理士 野河信太郎

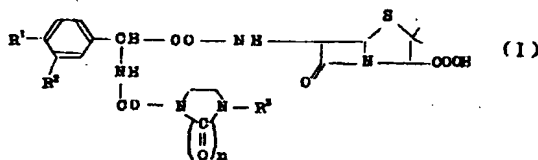
明 細 書

1. 発明の名称

抗 菌 性 組 成 物

2. 特許請求の範囲

1. 式 (I) :



(式中 R¹は水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基またはアシロキシ基、R²は水素原子、ハロゲン原子またはニトロ基、R³は低級アルキル基、nは1または2を表わす。)

を有する D (-) ペニシリン系化合物またはその医薬的に受容な塩とアミノグリコシド系抗生物質またはその医薬的に受容な塩を含むことよりなる抗菌性組成物。

2. 式 (I) のペニシリン系化合物またはその塩とアミノグリコシド系抗生物質またはその塩との重量比が 200 : 1 ~ 1 : 2 である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

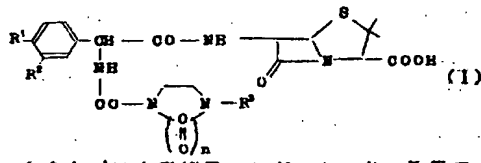
3. アミノグリコシド系抗生物質がカナマイシン、デオキシカナマイシン B、アミカシン、トブラマイシン、ネブラマイシン、ムタミシン、ベルドミシン、シソミシン、セルドマイシン、デストマイシン、ジヒドロスベクチノマイシン、カネンドマイシンまたはゲンタマイシンである特許請求の範囲第1項または第2項記載の組成物。

4. 注射投与用に調整された特許請求の範囲第1項~第3項記載の組成物。

65774

3. 発明の詳細な説明

この発明は、新規な抗菌性組成物に関する。より詳しくは、この発明は式 (I) :



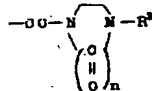
(式中R¹は水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基またはアシロキシ基、R²は水素原子、ハロゲン原子またはニトロ基、R³は低級アルキル基、nは1または2を表わす。)
を有するD(-)ペニシリン系化合物またはその医薬的に受容な塩とアミノグリコシド系抗生物質またはその医薬的に受容な塩を含むことよりなる抗菌性組成物を提供するものである。

いわゆるアミノグリコシド系抗生物質は、細菌を含むグラム陰性菌やグラム陽性菌に対し、広域抗菌スペクトルを示し、且つ殺菌的に作用することが公知である。しかし聴覚や腎毒性等の副作用を示すことが知られ、より少ない量の使用で所望の効果が得られれば好ましいわけである。

一方、式(I)で表わされるペニシリン系化合物中、

(式中R¹、R²、R³は式(I)で定義したと同一)を有するカルボン酸の反応性誘導体を常法によつて反応せしめよ。

式(II)の化合物は置換フェニルグリシンのアミノ基に常法により基



ことかできる。

なお、式(I)でR¹が低級アルコキシカルボニルオキシ基およびアシロキシ基の化合物は、式(I)でR¹がヒドロキシ基の化合物を一旦生成してから作ることかできる。式(II)のカルボン酸としてD(-)体を用いれば、所望のD(-)体のペニシリン系化合物が得られる。

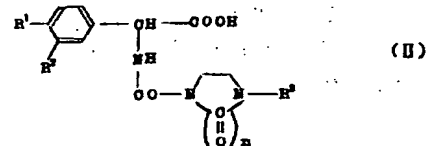
式(I)における用語「低級アルコキシカルボニル基」の低級とは炭素数1~4個を意味する。「アシロキシ基」の好ましい例は、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基のような低級脂肪族アシロキシ基、ベンゾイルオキシ基などの芳香族アシロキシ基、アセトキシ基などである。ハロゲン原子の好ましい例は

例えばD(-)-α-(4-エチル-2,5-ジオキソビペラジン-1-カルボニルアミノ)フェニルアセタミドペニシラン酸は、細菌を含む広域抗菌活性を持つが、その作用は例えば大腸菌に対しては菌数の少いところでは殺菌的に働くが菌数が多いと静菌的であることが知られている(日本細菌学雑誌第52巻(1)、第291頁(1977年))。

この発明の発明者らは、これらのことを考慮して、種々検討をした結果、式(I)のペニシリン系化合物(ことにD(-)体)とアミノグリコシド系抗生物質との間に強力な相乗効果のあることを見出し、この発明をなすに至つた。

この発明に使用される式(I)のペニシリン系化合物は、その一部を除き新規物質である。

これらは、例えば6-アミノペニシラン酸に式(II)：



クロール原子である。

アミノグリコシド系抗生物質としては、カナマイシン、デオキシカナマイシンB、ムタミシン、アミカシン、トブラマイシン、ネブラマイシン、ベルドミシン、シソミシン、セルドマイシン、デストマイシン、ジヒドロスベクチノマイシン、カネドマイシン、ゲンタマイシンなど、並びにこれらの類似物質が挙げられる。

アミノグリコシド系抗生物質および式(I)のペニシリン系化合物の医薬的に受容な塩は、それぞれの技術分野で公知のものが含まれる。

またアミノグリコシド系抗生物質と式(I)のペニシリン系化合物は、一般に4:1、3:1、2:1およびまたは1:1の各モル比で塩を形成するので、この塩をこの発明の組成物として用いてもよい。

例えばデオキシカナマイシンB(DEX-xB₂S₄)を少量の含水メタノールに溶かし、4倍モルの炭酸水素ナトリウムを加え凍結乾燥し、残渣をメタノールで処理し、硫酸ナトリウムを完全に除く、メタノール溶液は約1/10容に濃縮し、6-(D(-)-α-

(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシ-フェニルアセタミド) ベニシラン酸4倍モルを加え、少量の含水メタノールを加え溶解させる。再び減圧濃縮し不溶物があれば濾過し、溶液は凍結乾燥するかまたはアセトン+酢酸エチルで処理すると塩が得られる。この塩はアモルファスの固体で吸湿性であり、融点(分解点)は明確でない。

この発明に使用される有効成分は、一般に非経口投与に適しており、従つてこの発明の組成物は非経口投与用に調整するのが一般に好ましい。非経口投与用の担体としては、当該分野で公知のものが利用される。例えばリンゲル液の如きものを用いてもよい。

式(I)のベニシリン系化合物とアミノグリコシド系抗生物質の配合割合(重量比)は、例えば200:1~1:2、より普通には100:1~1:1であつてもよく、50:1~30:1が有利であろう。通常成人1日当り、この発明の組成物の20mg~6000mg、よ

り普通には100mg~3000mgが投与されるであろう。しかし、全身感染症や頑固な微生物による感染症にはより高用量用いてもよい。

次にこの発明に使用されるベニシリン系化合物で代表的な化合物の融点を表1に示す(但し、表中R¹, R², R³は式(I)における置換基を意味し、いずれもD(-)体である。)

(以下 余白)

表 1

| 化合物 No. | R ¹ | R ² | R ³ | n | 融点℃(分解) |
|------------|---|------------------|-------------------------------|---|-------------------|
| 1 | HO | H | O ₂ H ₅ | 1 | 150~153 |
| 2 | OH ₂ COO-O | H | " | 1 | 96~98 |
| 3 | HO | o ₂ l | " | 1 | 148~152 |
| 4 | OH ₂ COO-O | o ₂ l | " | 1 | 90~92 |
| 5 | O ₂ H ₅ COO-O | o ₂ l | " | 1 | 95~97 |
| 6 | HO | H | " | 2 | ナトリウム塩 179~184 |
| 7 | O ₂ H ₅ COO-O | H | " | 2 | ナトリウム塩 151~157 |
| 8 | n-O ₂ H ₇ COO-O | H | " | 2 | ナトリウム塩 159~165 |
| 9 | n-O ₄ H ₉ COO-O | H | " | 2 | ナトリウム塩 160~166 |
| 10 | iso-O ₄ H ₉ COO-O | H | " | 2 | ナトリウム塩 162~167 |
| 11 | HO | o ₂ l | " | 2 | 78~83 |
| 12 | H | H | " | 2 | ナトリウム塩 205 |

次に参考例を挙げてこの発明に使用される代表的な化合物の製造法を示す。

参 考 例

6-[D-(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-(エトキシカルボニルオキシ)フェニルアセタミド]ベニシラン酸およびナトリウム塩(表1のNo.7の化合物)の製法。

(1) D-(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-p-(エトキシカルボニルオキシ)フェニル酢酸1.22gを無水塩化ノチレン10mlに溶解し、氷冷下N-メチルモルホリン0.31gを加える。この溶液を-20℃に冷却し、攪拌下クロル炭酸エチル0.345gを滴下し、-15~-10℃で約1.5時間反応させる。その後-30℃に冷却し、6-アミノベニシラン酸のトリエチルアミン塩の0.95gを含む無水塩化ノチレン10mlの溶液を滴下する。-20℃で1時間、-5℃で1時間反応させたのち、冷水を加え水層を分離し希塩酸でpH2.5として酢酸エチルで抽出し乾燥後、溶媒を留去する。イソプロピルエーテルで処理し、

標記ペニシリンの固体を得た〔1.5g(83%)〕。

得られたペニシリンを、法によりナトリウム塩に導いた〔mp 151~157℃(分解)〕。

- (2) アモキシシリン3.65gを氷冷下50%含水アセトン中でpH 9~9.5に保ち、攪拌しながら4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルクロライドのテトラヒドロフラン溶液をゆつくり滴下する。滴下終了後30分間攪拌し、希塩酸でpH 2として酢酸エチルで抽出する。有機層は乾燥後減圧で溶媒を留去する〔4.5g(85%)〕。この生成物6-〔D-(-)- α -〔4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ〕- β -ヒドロキシフェニルアセタミド〕ペニシラン酸を常法によりナトリウム塩とした〔mp 179~184℃(分解)〕。

このナトリウム塩2gを50%含水アセトン20mlに懸濁し、氷冷下攪拌しながらクロル炭酸エチルを滴下する。反応中はpH 9.5付近に調整するように炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。その後酢酸エチルを加え希塩酸でpH 2.5に調整し酢酸エチルで抽出

て静置培養した。菌の発育の有無を肉眼的に判定し、それぞれの併用薬剤の最小発育阻止濃度(MIO)を測定した。また底11の化合物とDKBとの組み合わせのものについては最終菌濃度を 10^6 cell/mlとしたものについても同様の試験を行った。以上の試験の結果を第1a~3b図に示す。これらの図においては横軸にこの発明に用いられるペニシリン系化合物底7, 底11, 底12の各々の濃度を、縦軸にDKBあるいはAMK濃度をとり、その併用薬剤のMIOをプロットして各点を連結して曲線とした。

この図においては曲線と縦軸と横軸に囲まれた領域が菌の発育を阻止しない併用薬剤の配合濃度を示す領域であり、この領域を除いた領域における配合濃度で菌の発育を阻止できることを表わしている。即ちこのプロットが、各々の薬剤の単独使用の場合に得られる2つの点を結ぶ直線と縦軸と横軸に囲まれた領域の内側・外側あるいは直線上のどの位置にのるかによつて両薬剤の併用の場合の効果が別れ、内側に凹んだ曲線が得られる。合

特開昭54-46836(4)
する。有機層は乾燥後減圧で溶媒を留去したのち

エーテルで処理し、標記ペニシリンの固体を得た〔1.8g(82%)〕。これを常法によりナトリウム塩に導いた〔mp 151~157℃(分解)〕。

次に試験例を挙げてこの発明を説明する。

試験例

菌株としてAT0017653株から誘導されたシユードモナス・エルギノーズKM338(この菌に対するペニシリンG並びにカルペニシリンのMIOは各々30,000 μ g/ml並びに125 μ g/mlである)を用いた。

マイクロタイター(microtiter)用プレートを使用して、表1の底7, 底11並びに底12の化合物の何れかとデオキシカナマイシンB(DKB)並びにアミカシン(AMK)の何れかを組み合わせ、各種濃度の薬剤を含むトリプチカーゼ・ソイ・ブロス(Trypticase soy broth)50 μ lに、18時間培養した後菌濃度約 2×10^6 cell/mlの菌液を50 μ lに加え(最終菌濃度 10^6 cell/ml)、24時間37℃

には相乗作用があり、外側にふくらんだ曲線の場合には拮抗作用があり、直線上にのる場合には相加作用があることを示すものである。

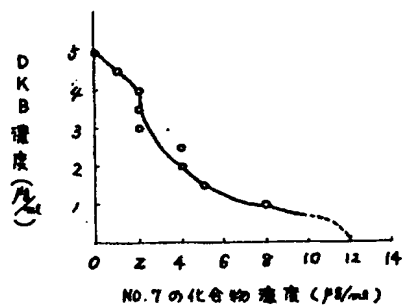
第1a~3b図よりこの発明に係る上記化合物とアミノグリコシド系抗生物質であるDKBとは優れた相乗作用を示すことが理解される。なお、第2a図における2つの曲線のうち上側の曲線が菌濃度 10^6 cell/mlの場合、下側の曲線が菌濃度 10^5 cell/mlの場合の試験結果を示すものである。

なお、試験例で用いた底11の化合物と、ポリミキシンB、カルペニシリンとの併用薬剤に関するMIOを試験例と同様の方法で測定した。その結果底11の化合物はポリミキシンBとの併用において拮抗作用を示し、カルペニシリンとの併用において相加作用を示したのみであつた。

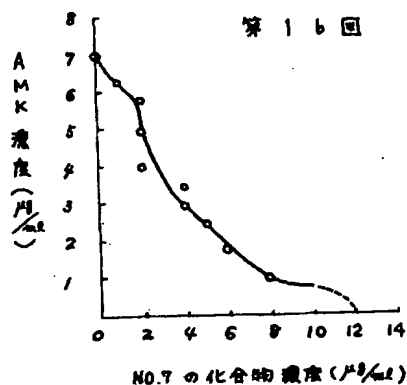
4. 図面の簡単な説明

第1a~第3b図は本発明の代表的な化合物である底7, 底11, 並びに底12の化合物の何れかと

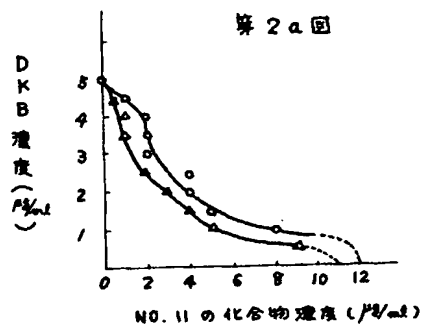
第1a図



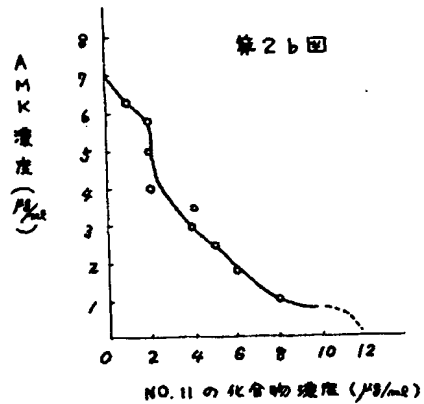
第1b図



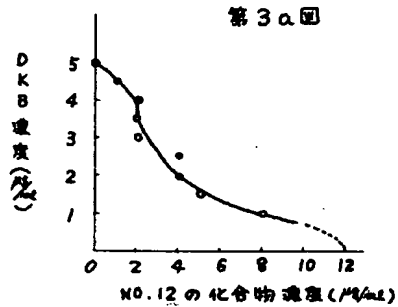
第2a図



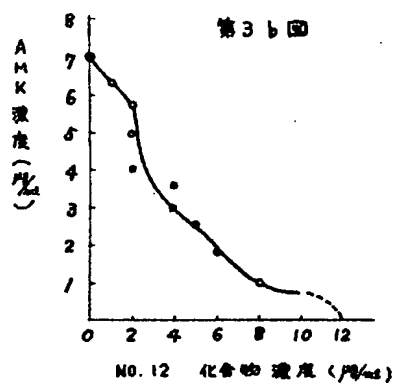
第2b図



第3a図



第3b図



アミノグリコシド系抗生物質であるDKBあるいはAMKとのシユードモナス菌に対する相乗作用を示すグラフである。

代理人 弁理士 野河 信太郎